AUS DER UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK, HAMBURG
Direktor: Prof. Dr. P Mulzer

Die Veränderungen des weißen Blutbildes und der Quaddelresorptionszeit während des künstlichen Fiebers mit Stimulol

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS
DER ZAHNMEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HANSISCHEN
UNIVERSITÄT HAMBURG

vorgelegt von

HEINRICH KRULL

aus

Bad Oldesloe

Hamburg 1938

CARL HOLLER - VERLAG HAMBURG 8, GRIMM 13

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Hopf
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mulzer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Hansischen Universität

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0092

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Veränderungen des weißen Blutbildes und der Quaddelresorptionszeit während des künstlichen Fiebers mit Stimulol.

Die Anwendung der Impfmalaria und der ihr nachgebildeten Fiebertherapie in der Medizin geht auf die schon lange bekannte Tatsache zurück, daß interkurrente fieberhafte Erkrankungen in der Lage sind, einen günstigen Einfluß auf die Heilung der Syphilis auszuüben. Bei den vielen Versuchen, die zur Klärung der Zusammenhänge der Wirkungsweise der Malariatherapie ausgeführt wurden, glaubte man zuerst an die Bildung malariaspezifischer Immunkörper, die infolge einer biologischen Verwandtschaft zwischen den Erregern beider Erkrankungen auch die Spirochaeten beeinflussen sollten.

Da aber die Impfmalaria nicht nur die Syphilis, sondern auch andere Erkrankungen, deren Erreger sicherlich nicht mit denen der Malaria irgendwie verwandt sind, zur Heilung bringen kann, dürfte diese Erklärung den wirklichen Vorgängen nicht entsprechen.

Andere Autoren halten daher die mit dem Fieber verbundene Temperaturerhöhung für den wirksamen Faktor der Fiebertherapie.

Zahlreiche Untersuchungen in dieser Richtung haben ergeben, daß bei der tierexperimentellen Syphilis die durch lokale Wärmeapplikation erzeugten hohen Temperaturen tatsächlich imstande sind, die Spirochaeten in den syphilitischen Produkten abzutöten.

Mulzer glaubt aber, daß neben der direkten, mehr oder weniger großen Keimschädigung durch die hohen Temperaturen vor allem die Erhöhung der spezifischen Abwehrleistungen des Organismus eine wichtige Rolle bei der Fieberwirkung spielt. Er schließt sich der Ansicht Gerstmanns an, der sagt, daß die Temperaturerhöhung bei der Malariakur nicht das Wesentliche ausmache, sondern nur den Indikator für die Stärke der Vitalreaktion des gesamten Organismus auf die Infektionskrankheit darstelle. Nach Mulzer kommt es auch durch die lokale Hitzeanwendung zu Eiweißzerfall und Resorption und dadurch zu einer Allgemeinreaktion des Körpers, dessen gesamte Abwehrkräfte mobilisiert werden, so daß sich also in erster Linie der Körper selbst aktiv an dem Zustandebringen der Heilung beteiligt. Daher fordern Mulzer und

Keining auch von einer wirksamen Fiebertherapie die Auslösung maximaler Reaktionen des Gesamtorganismus und bezeichnen diese als „panergische Phase“ im Gegensatz zur „Schwellenreizphase“. Während bei der Schwellenreiztherapie das Primäre die Reaktionen an den Herden selbst sind, legen Mulzer und Keining den Hauptwert auf die Erzielung starker Reaktionen des Gesamtorganismus, die dann erst sekundär die Herde beeinflussen sollen.

In der vorliegenden Arbeit soll nun gezeigt werden, ob und wieweit die durch Stimulolinjektionen hervorgerufenen hauptsächlichsten klinischen Reaktionen des Gesamtorganismus, Schüttelfrost und Schweißausbruch, das weiße Blutbild und die Quaddelresorptionszeit verändern.

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, sank während des Schüttelfrostes die Leukozytenzahl allgemein auf ganz kleine Werte, um während der Entfieberung sehr große, die Norm weit überschreitende anzunehmen. Aus den Untersuchungen, die an verschiedenen Patienten gemacht wurden, deren Blutbilder vor der Injektion nichts Pathologisches aufwiesen, ergaben sich grundsätzlich stets die gleichen Ergebnisse. Wenn die absoluten Zahlenwerte in jedem Fall verschieden waren, so kommt das daher, daß hierbei eine ganze Reihe von Faktoren mitspielen:

der Zeitpunkt der Blutentnahme nach der Injektion,
die Dosierung des Fiebermittels und die Reaktionslage,
die durch die mit Fieber behandelte Erkrankung geschaffen ist.

Nach Schilling ist aber nicht die absolute Zahl, sondern die Tendenz zu sehr hohen oder sehr tiefen Zahlen für die Beurteilung der numerischen Aenderungen der Leukozyten wirklich wichtig.

Wie Tabelle I weiter zeigt, beruht die Senkung der gesamten Leukozytenzahl zum größten Teil auf einem Verschwinden der neutrophilen, polymorphkernigen Zellen. Die Lymphozyten verringern sich in ihren absoluten Zahlen weniger stark, steigen dagegen während des Schüttelfrostes in ihren relativen Werten bedeutend an. Wenn dann die Neutrophilen nach dem Schüttelfrost wieder steigen, gehen die Lymphozyten in ihren absoluten und jetzt auch in ihren relativen Werten noch weiter zurück. Die Eosinophilen scheinen während des Schüttelfrostes absolut verringert und während der Entfieberung vermehrt zu sein. In ihren relativen Zahlen verhalten sie sich dagegen umgekehrt, hier sind sie meistens

im Schüttelfrost vermehrt und während der Entfieberung verringert, in einem Fall sogar ganz verschwunden. Das Verhalten der Basophilen und der Monozyten ist wohl zu willkürlich, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

Hopf fand bei seinen Untersuchungen über die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Gonoyatreninjektionen ähnliche Ergebnisse. Nur hinsichtlich des Verhaltens der Monozyten und der Eosinophilen scheinen dabei einige Unterschiede zu den vorliegenden Feststellungen zu bestehen. Während Hopf im Fieberabfall eine ausgesprochene monozytäre Abwehrphase feststellen konnte, tritt diese nach Stimulolinjektionen nicht deutlich hervor. Den von ihm bei seinen Versuchen beobachteten Monozytenanstieg bringt Hopf in Zusammenhang mit der elektiven Wirkung des Yatrens auf das Mesenchym und die dadurch erfolgende Reizung des reticuloendothelialen Apparates. Für die Eosinophilen gibt Hopf an, daß diese bei maximaler Kernverschiebung häufig verschwinden und mit fortschreitender Entfieberung allmählich wieder auftreten. Bei den hier beschriebenen Fällen zeigt sich wohl, daß die relativen Werte der Eosinophilen nach einem häufigen vorübergehenden Anstieg während des Schüttelfrostes mit Eintreten starker Kernverschiebung bei beginnender Entfieberung meistens unter ihre Ausgangswerte sinken. Sie verschwinden aber nur in einem Fall gänzlich.

Neben den Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl treten bei den Neutrophilen auch noch Veränderungen qualitativer Art auf. So stellt sich eine im Schüttelfrost beginnende Linksverschiebung ein, die während der Krise sehr ausgeprägt ist und so weit geht, daß jugendliche Formen auftreten. Anstelle der gut segmentierten Kerne findet man sehr viel plumpe und gelappte Gebilde. Der Aufbau des Kerngerüstes zeigt eine klumpige Beschaffenheit. Im Protoplasma zeigen sich bei einigen dieser Zellen Vakuolen, und zwar bis zu 3 und 4 Stück. Oefter erscheint auch die scharf begrenzte Peripherie des Plasmas an einzelnen Stellen verwischt. Schilling hat solche Zellen als „degenerative Stabformen" bezeichnet und angenommen, daß diese Zellen, schon im Knochenmark geschädigt, ins periphäre Blut gelangen.

Es erhebt sich nun die Frage, wie diese qualitativen und quantitativen Aenderungen zustande kommen.

Mit Hoff sind viele Autoren (Naegeli, Schilling u. a.) der Ansicht, daß Leukozytenveränderungen, die mit so tiefgreifenden Verschiebungen des qualitativen Blutbildes, nämlich aus-

gesprochener Linksverschiebung mit „degenerativen“ und jugendlichen Formen, verbunden sind, auf entsprechende Reaktionen der blutbildenden Organe hindeuten. Nach Schilling beruhen ganz allgemein die leukozytären Reaktionen einerseits auf einer vermehrten Regeneration und beschleunigten Neubildung, andererseits aber auch auf Degeneration und histologischer Schädigung bzw. auf gemischter Regeneration und Degeneration der blutbildenden Gewebe.

Da während der Entfieberung sowohl segmentierte als auch jugendliche sowie toxisch geschädigte Zellen vermehrt im Blute zirkulieren, dürfte es sich wohl bei den beschriebenen Fällen um eine regenerativ-toxische Erscheinung handeln. Durch die Injektion des Stimulols wird also einerseits auf das Knochenmark ein formativer Reiz ausgeübt, der eine Mehrleistung auslöst, andererseits werden aber auch durch toxische Momente die Zellen während ihrer Bildung im Knochenmark geschädigt, so daß die Kerne ihre Fähigkeit zur Polymorphie verlieren, d. h. sich nicht mehr segmentieren können und plump bleiben.

E. F. Müller, der wohl als einer der ersten numerische Schwankungen der Leukozyten nach intrakutanen Injektionen mit unspezifischen Stoffen (Aolan) feststellte und dabei ähnliche Ergebnisse fand, glaubt, daß dem veränderten Tonus der Kapillaren während des Schüttelfrostes und der Entfieberung eine vorwiegende Bedeutung für die quantitativen Aenderungen zukommt. Nach E. F. Müller bestehen zwischen Gefäßwand und den neutrophilen polymorphkernigen Zellen in der Weise enge Wechselbeziehungen, daß überall dort, wo Gefäße sich erweitern, Leukozyten zurückgehalten werden, während sie im Gefäßinhalt verschwinden, wenn Gefäße sich verengern. Da man nun den in Leber, Milz und Knochenmark dargestellten retikulo-endothelialen Apparat für die Beseitigung der Keime verantwortlich macht, wird es nach Müllers Ansicht nach der Injektion zur Leistungssteigerung und damit zur stärkeren Durchblutung und Gefäßerweiterung in diesen Organen kommen. Diese Gefäßerweiterung soll dann zu einer lokalen Leukozytose dieses Gebietes und damit zu einer Vaso-Konstriktion und Leukopenie der Peripherie führen und umgekehrt.

Daß es tatsächlich während des Schüttelfrostes zu einer intensiven Leistungseinschränkung und Kapillarkontraktion und während der Entfieberung zu einer Leistungssteigerung und Kapillarerweiterung der Peripherie, also des Hautorgans,

kommt, zeigt uns das Verhalten der Quaddelresorptionszeit.

Den Begriff der Quaddelresorptionszeit (QRZ) prägten die Amerikaner Mc Clure und Aldrich, und zwar verstehen sie darunter die Zeit, die nötig ist, bis eine mit Hilfe von 0,2 ccm physiologischer Kochsalzlösung intrakutan gesetzte Quaddel resorbiert ist. Sie fanden die QRZ bei Patienten mit renalem Oedem und Praeödem verkürzt.

Die Versuchsmethode wurde von mehreren Autoren nachgeprüft und bestätigt und auch auf andere pathologische und auch physiologische Zustände ausgedehnt. Dabei stellte sich heraus, daß die QRZ bei vielen Erkrankungen verkürzt sein kann, daß aber auch eine ganze Reihe anderer Faktoren, wie Rasse, Alter und Lokalisation, auf die Resorptionszeit Einfluß nehmen können.

Die Auffassung über die Ursache des Unterschiedes der Resorptionsdauer unter normalen und pathologischen Bedingungen geht bei den verschiedenen Autoren auseinander.

Mc Clure, Aldrich und Baker sprechen von einer Avidität des Gewebes für Wasser und machen diese für die Resorption verantwortlich. Guggenheimer und Hirsch sind der Meinung, daß die Resorption durch mechanische Momente bewirkt wird und zwar in der Weise, daß durch die Erweiterung des mit Oedemflüssigkeit erfüllten Spaltraumsystems eine schnellere Diffusion der Quaddelflüssigkeit in das so aufgelockerte umgebende Gewebe zustande kommt. Da nach Harrison die QRZ sich während des Fiebers bei Infektionskrankheiten verändert, muß auch der Zustand der kapillaren Hautdurchblutung für die Dauer der Resorption von Wichtigkeit sein.

Hopf, Strathmann und Wentzel haben durch ihre Untersuchungen nachgewiesen, daß beide Faktoren, nämlich 1.) der Kapillarzustand und 2.) die Quellungs- und damit die Wasseraufnahmefähigkeit des Gewebes, die QRZ beeinflussen können.

Um den Anteil des Bindegewebes zu prüfen, wurden Patienten herangezogen, bei denen eine Diät mit äquilibriertem Diätsalz (Titrosalz) durchgeführt war. Die Versuchsergebnisse zeigten, daß die QRZ infolge einer Aenderung der Gewebshydratation durch eine Diätumstellung im Sinne des relativen Natriumentzuges in den meisten Fällen verlängert wird. Patienten, an denen eine Sympathektomie vorgenommen war, zeigten eine Verkürzung der QRZ an der betreffenden Extremität und geben damit einen Maßstab für den Einfluß des in den Hautgefäßen herrschenden Tonus auf die Resorptionsdauer.

Die Bedeutung, die der Zustand der kapillaren Hautdurchblutung für den Abtransport der Flüssigkeit hat, zeigen auch die Ergebnisse der im Folgenden beschriebenen Untersuchung.

Wie oben schon gesagt wurde, bestimmten wir die QRZ während des Schüttelfrostes, während des Fieberabfalls und vor der Injektion des Fiebermittels, also unter normalen Bedingungen. Da nach Cohen die Lokalisation für die Dauer der Resorption nicht gleichgültig ist, wurden die Quaddeln bei jedem Patienten etwa in die Mitte der Streckseite des rechten Oberschenkels gesetzt. Injiziert wurden mit Hilfe einer feinen Kanüle 0,2 ccm einer isotonischen 0,9 % igen Lösung NaCl. Die Kanüle wird in schräger Richtung unter einem Winkel von etwa 45 Grad so weit in die Haut eingestochen, daß ihre Oeffnung noch eben durch die sie bedeckenden Hautschichten hindurchschimmert. Die Quaddel hat ungefähr einen Durchmesser von 1 cm. Da in allen Fällen beim Herausziehen der Kanüle ein kleiner Tropfen der Injektionsflüssigkeit aus der Einstichöffnung hervorquillt, ist dies weiter keine Fehlerquelle. Die Quaddelflüssigkeit gilt als resorbiert, wenn man mit dem darüberstreichenden Finger keinen Niveauunterschied an den Randpartien der Quaddel mehr feststellen kann. Dabei muß man die als punktförmige, harte Erhebung noch länger bestehenbleibende Einstichöffnung außer Acht lassen.

Die angeführte Tabelle II zeigt, daß in allen untersuchten Fällen die QRZ während des Schüttelfrostes verlängert und während der Entfieberung verkürzt ist. Es kann sowohl die Verkürzung stärker ausgeprägt sein, als auch die Verlängerung in ihren Minutenwerten überwiegen. Mithin kann uns also die QRZ ein Gradmesser für den in den Gefäßen herrschenden Tonus sein, so daß wir durch sie Aenderungen im Kapillarverhalten erfassen können.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, daß während des künstlichen Fiebers sowohl das weiße Blutbild als auch die Quaddelresorptionszeit bestimmten Aenderungen unterworfen sind. Und zwar geht der Rückgang der Leukozyten stets mit einer Verlängerung und der Leukozytenanstieg immer mit einer Verkürzung der QRZ einher. Die QRZ ist aber wiederum, wie wir gesehen haben, abhängig von der Weite der Kapillaren. Die Leukozytenschwankungen sind qualitativer und quantitativer Art. Da nach E. F. Müller bei den Leukozytenverschiebungen das Auftreten offenbar toxisch ge-

schädigter Zellen keine genügende Erklärung findet, müssen wir wohl annehmen, daß es sich dabei nicht mehr nur um eine Verteilungsleukozytose handelt, sondern in erster Linie Reaktionen der blutbildenden Organe diese Veränderungen zustande bringen. Andererseits stellt aber das parallele Verhalten zwischen Blutbildverschiebung und Quaddelresorption doch eine gewisse Stütze für die Bedeutung der Kapillarreaktion auch für die Blutbildveränderungen, wie sie E. F. Müller annimmt, dar.

Die Aenderung der kapillaren Durchblutung ist aber auch in anderer Beziehung für die Wirkungsweise der Fiebertherapie von großer Bedeutung. Nach Mulzer stellt sie wegen der Temperaturerhöhung und der Steigerung der allgemeinen Abwehrkräfte den dritten entscheidenden Faktor der Fiebertherapie dar. Durch die Erweiterung der Kapillaren kommt es zu einer „Auflockerung" des Gewebes in den betreffenden Gebieten und damit zu einer schnelleren Resorption herdförmiger, entzündlicher Prozesse.

Gleichzeitig bewirkt die Auflockerung aber auch eine bessere Wirkung der zusammen mit dem Fiebermittel applizierten Medikamente, die auf diese Art leichter an sonst abgeschlossene Herde herangetragen werden können.

Tabelle I

Name	Gesamtzahl	Baso	Eos.	N.Mye	N.Jug.	N Stbk.	N.Segm.	Lym.	Mono.	Bemerkung
	8000		320/4*			400/5	4720/59	2240/28	320/4	ante Injektion
Puch.	1600		96/6			192/12	192/12	1072/67	48/3	Schüttelfrost
	16500	165/1	330/2		495/3	8250/50	5775/35	1485/9		Krisis
	6000		180/3			480/8	3420/57	1620/23	300/5	ante Injektion
Hilg.	5000		350/7			900/18	2050/41	1700/34		Schüttelfrost
	18400		736/4			4048/22	11592/63	2024/11		Krisis
	8200		410/5				4264/52	3116/38	410/5	ante Injektion
Plög.	4000		160/4			80/2	1800/45	1800/45	160/4	Schüttelfrost
	13500		270/2			2295/17	7020 52	2700/20	1215/5	Krisis
	6100		122/2			183/3	3843/63	1708/28	244/4	ante Injektion
Luck.	2400	24/1	120/5			192/8	384/16	1656/69	24/1	Schüttelfrost
	20600		618/3		618/3	8034/39	10094/49	1236/6		Krisis
	6900	69/1	138/2			138/2	4485/65	1656/24	414/6	ante Injektion
Hol.	3800		76/2			1254/33	1102/29	950/25	418/4	Schüttelfrost
	14700	147/1				4704/32	8820/60	441/3	588/4	Krisis
	7000		70/1			140/2	4620/66	1820/26	350/5	ante Injektion
Wie.	4400					1056/24	1848/42	1496/34		Schüttelfrost
	14300		143/1		572/4	5434/38	6721/47	1144/8	286/2	Krisis

*) Die sich vor dem Strich befindenden Zahlen bezeichnen die absoluten, die hinter dem Strich stehenden die relativen Zahlenwerte.

Tabelle II

Name	QRZ in Minuten			Verkürzg.	Verläng.
	n. Temp.	Schüttelfrost	Krisis	in Min.	in Min.
Kr.	27	30	11	16	3
Plög.	40	52	25	15	12
Carst.	42	50	36	6	8
Hilg.	56	61	50	6	5
Cl.	59	65	49	10	6
Puch.	78	108	55	23	30
Luck.	38	45	35	3	7
W.	51	56	45	6	5
Bogd.	45	50	34	11	5
Nov.	20	26	15	5	6
Wiek.	55	74	26	29	19
Hol.	63	79	25	38	16
Folk.	50	62	40	10	12
Jan.	31	36	24	7	5
Schiw.	45	64	35	10	19

Zum Schluß möchte ich Herrn Dozent Dr. Hopf herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben danken.

Literaturangabe:

Adler und **Blumenberg:** Zeitschr. f. klin. Med. 95, 1922.

Adler: Schweiz. med. Wschr. 19, 1921.

Ehrich: Dtsch. med. Wschr. 12, 1922.

Fuß: Zschr. f. klin. Med. 101, 1925.

Gutzeit: Wiener med. Wschr. 39, 1931.

Hahn: Dtsch. med. Wschr. 34, 1924.

Hoff: Krankheitsforschung 4, 1927, Ztschr. f. klin. Med. 129, 1935.

Hopf: Münch. med. Wschr. 1930, S. 1701.

Müller, E. F.: Blut und veget. Nervensystem im Handbuch der allgem. Hämatologie von Hirschfeld und Hittmair.

Mulzer: Dtsch. med. Wschr. 11, 1938.

Naegeli: Blutkrankheiten 1931, Wiener klin. Wschr. 1935, Dtsch. med. Wschr. 797, 1936.

Schilling: Das Blutbild und seine klin. Verwertung 1933.

Schleip-Alder: Atlas der Blutkrankheiten 1928.

Aldrich, Mc Clure: Journal of the American Med. Ass. 86, 1925.

Baker: Journal of the American Ass. 84, 1925.

Cohen, M. B.: Journal of the American Ass. 84, 1925.

Cohen and **Applebaum:** Journal of the American Ass. 86, 1926.

Guggenheimer und **Hirsch:** Klin. Wschr. 1925, S. 704.

Harrison, J.: Journal of the American Ass. 84, 1925.

Hopf: Dermatologische Wschr. 104, 1937.

Lash, A. F.: Surgery, Gynocology and Odstetr. Bd. 43, II S. 40 und 120.

Leonhard, L.: Monatsschrift f. Kinderheilkunde 39, 1928.

Wentzel: Dissertation Hamburg 1936.

Lebenslauf!

Am 29. Dezember 1912 wurde ich als Sohn des verstorbenen Kaufmannes Philipp Krull und seiner Ehefrau Margarete, geb. Viereg, in Oldesloe geboren. Ich besuchte die Oberrealschule meines Heimatortes bis zur Reifeprüfung 1933. Anschließend meldete ich mich freiwillig zum Werkhalbjahr für Abiturienten. Nach Beendigung desselben studierte ich in Hamburg Zahnheilkunde und bestand dort im Oktober 1937 das Staatsexamen mit dem Prädikat „gut“. Zur Zeit bin ich als Assistent in Bremen tätig.

Heinrich Krull.